Inoperable nicht kleinzellige Bronchialkarzinome Therapieerfahrungen mit Etoposid und Cis-Platin

Sigrid Ritter

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0037

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Hämatologie (Leiter Prof. Dr. H. Martin)

Inoperable nicht kleinzellige Bronchialkarzinome

Therapieerfahrungen mit Etoposid und Cis-Platin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt
von
Sigrid Ritter
aus
Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof.Dr.med H.J. Müller
Referent: Prof.Dr.med P.S. Mitrou
Korreferent: Prof.Dr.med.Dr.med.dent. K.-P. Bitter

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.83

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. med. MITROU für seine freundliche Unterstützung danken; vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. FISCHER für viele hilfreiche Anregungen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
1. Histologische Klassifikation	1
2. Klinische Stadieneinteilung	3
3. Natürlicher Verlauf und prognostische Faktoren	3
4. Die Chemotherapie der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome	8
4.1. Ergebnisse der Monotherapie	8
4.2. Prospektive Studien - Monotherapie versus Zweifachkombinationen bzw. Polychemotherapie	10
4.3. Ergebnisse der Polychemotherapie	11
5. Qualität der Remission bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen	20
6. Neuere Zytostatika in der Behandlung der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome und kombinierte Therapiemodalitäten	21
- Patienten und Methoden	24
- Bestimmung der Tumorausbreitung	24
- Ergebnisse	27
- Diskussion	32
- Zusammenfassung	35
- Literatur	36

Einleitung

Bronchialkarzinome werden in der Regel im metastasierten, inoperablen Stadium diagnostiziert (Becker, H. et al., 1976) und stellen ein ungelöstes therapeutisches Problem dar. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Ansprechbarkeit und der biologischen Eigenschaften werden sie in zwei große Gruppen - kleinzellige und nicht kleinzellige Bronchialkarzinome - unterteilt. Die Zusammenfassung der Plattenepithel-, Adeno- und großzelligen Karzinome in einer Gruppe bereitet große Schwierigkeiten bei der Auswertung und Bewertung der Therapieergebnisse beim einzelnen histologischen Typ. Die bisher geübte Praxis ist deswegen gerechtfertigt, da alle drei histologischen Varianten relativ chemotherapieresistent sind. Bis heute gibt es keine etablierte zytostatische Behandlung. Unser Bestreben muß es daher sein, durch die Einführung neuer Zytostatika und neuer kombinierter Therapiemodalitäten die bislang sehr bescheidenen Therapieerfolge zu verbessern.

Wir möchten versuchen, die vorwiegend in prospektiven Studien erzielten Ergebnisse der Chemotherapie darzustellen und die Schwierigkeiten ihrer Analyse aufzuzeigen, die sich aus der lückenhaften Information über die Wirksamkeit der Monotherapie, der teilweise mangelhaften Würdigung der prognostischen Faktoren und der unterschiedlichen Definitionen des Therapieerfolges ergeben. Die Resultate der Radiotherapie und der kombinierten Radio-Chemotherapie bleiben hier unberücksichtigt, ebenso die noch nicht ausreichend geprüfte sog. prophylaktische Schädelbestrahlung (Cox, JD. et al., 1978).

1. Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome ist durch die Kriterien der WHO (Tabelle 1) festgelegt und hat sich in dieser Form bewährt. Plattenepithelkarzinome sind

mit 42 % die häufigste Form, ihnen folgen die großzelligen Karzinome, die kleinzelligen und die Adenokarzinome. Ein kleiner Teil läßt sich nicht sicher klassifizieren. In letzter Zeit wird über einen Anstieg der Häufigkeit der Adenokarzinome berichtet (Vincent RG., et al., 1977).

Tabelle 1. Histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome und Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen

---

I. Plattenepithelkarzinom

II. Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
   1. Fusiformer Zelltyp
   2. Polygonaler Zelltyp
   3. Lymphozytenähnlicher ("oat-cell") Typ
   4. Sonstige

III. Adenokarzinome
   1. Bronchogen
      a) Azinär
      b) Papillär
   2. Bronchoalveolär

IV. Großzellige Karzinome
   1. Solide Tumoren mit muzinähnlichem Inhalt
   2. Solide Tumoren ohne muzinähnlichem Inhalt
   3. Riesenzellkarzinome
   4. "Clear"-cell Karzinome

V. Sonstige

Aus: Clarysse A., Kenis Y., Mathé G. (eds) (1976) Recent results in cancer research. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 406

Häufigkeit der verschiedenen histologischen Typen des Bronchialkarzinoms:

I. Plattenepithelkarzinom	42 %
II. Kleinzellige Karzinome	18 %
III. Adenokarzinom	14 %
IV. Großzellige Karzinome	22 %
V. Sonstige	4 %

2. Klinische Stadieneinteilung

Die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose ist für die Prognose und für die einzuschlagende Therapie von entscheidender Bedeutung. In der Tabelle 2 ist die TNM-Klassifikation wiedergegeben sowie die Einteilung in Stadien I - III. Es ist zu bemerken, daß diese Stadieneinteilung in der Literatur nicht einheitlich benutzt wird. In den meisten Therapiestudien wird die einfache, nach klinischen Erfahrungen orientierte Einteilung in "limited" und "extensive disease" zur Charakterisierung der Tumorausbreitung angewandt, wobei leider diese Begriffe gleichfalls nicht einheitlich verwendet werden.

Nach der Definition von Lanzotti et al. (1977) gehören zu "limited disease" der Befall einer Thoraxseite, der ipsilateralen Pleura einschließlich der angrenzenden Thoraxwand oder der ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten. Eine darüber hinausgehende Ausbreitung des Tumors gehört zur Gruppe "extensive disease".

Die extrathorakale Ausbreitung setzt beim Bronchialkarzinom frühzeitig ein. Die Generalisationstendenz ist natürlich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ausgeprägter als bei den nicht kleinzelligen Formen (Tabelle 3). Die Häufigkeit der Metastasierung in die einzelnen Organe, vor allem Gehirn, Leber und Knochenmark zeigt auch unter den nicht kleinzelligen Karzinomen eine gewisse Abhängigkeit vom histologischen Typ (Tabelle 3). Aus der Häufigkeit der frühzeitigen Metastasierung ergibt sich die Notwendigkeit eines einheitlich prätherapeutischen Diagnostikprogramms (Tabelle 4).

3. Natürlicher Verlauf und prognostische Faktoren

Die Prognose der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome ist ohne Therapie sehr ungünstig. Nach den Untersuchungen von

T = Primärtumor	Tumordurchmesser	Atelektase und/oder obstruktive Pneumonitis	Bronchoskopischer Befund Größte proximale Tumor-Ausdehnung	Extrapulmonaler Befall	
				Pleura	Lokale Ausbreitung Thoraxwand Mediastinum
T0	kein Primär-Tu nachweisbar				
TX	nur maligne Zellen im Sputum				
T1	≦3 cm	nein	Befall eines Lappenbronchus	nein	nein
T2	>3 cm	erfaßt nicht die ganze Lunge	≧2 cm vom Hilus	nein	nein
T3	jede Größe	erfaßt die ganze Lunge	<2 cm vom Hilus	möglich	möglich

N = regionale Lymphknoten	ipsilateral (hilär)	mediastinal
N0	nein	nein
N1	ja	nein
N2	möglich	ja

M = Metastasen	
M0	nein
M1	kontralaterale Lungenmetastasen oder extrathorakale Metastasen

Stadieneinteilung	Stadium I	Stadium II	Stadium III
	T0 oder TX N1 M0	T2 N1 M0	T3 jedes N oder M
	T1 N0 M0		N2 jedes T oder M
	T1 N1 M0		M1 jedes T oder N
	T2 N0 M0		

Tabelle 2. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Bronchialkarzinome (in Anlehnung an Cohen MH (1975) J Natl Cancer Inst 55:505)

Tabelle 3. Organmetastasierung der Bronchialkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Typ

Knochenmarkbeteiligung (Spina iliaca post.) beim metastasierten Bronchialkarzinom (nach Hansen 1971 und 1972)

1. Plattenepithelkarzinom	ca.	3 %
2. Großzelliges Karzinom	ca.	10-12 %
3. Adenokarzinom	ca.	6-18 %
4. Kleinzelliges Karzinom	ca.	45 %

Hirnmetastasen beim Bronchialkarzinom

1. Plattenepithelkarzinom	20 %	Hansen 1972
	14 %	Newman u. Hansen 1974
2. Großzelliges Karzinom	28 %	Hansen 1972
	29 %	Newman u. Hansen 1974
3. Adenokarzinom	18 %	Hansen 1972
	25 %	Newman u. Hansen 1974
4. Kleinzelliges Karzinom	39 %	Hansen 1972
	31 %	Newman u. Hansen 1974

Lebermetastasierung beim Bronchialkarzinom (alle histologischen Typen)

Limited disease	Extensive disease	Autor/Jahr
2,1 %	27,2 %	Hansen 1972
5,7 %	21,4 %	Margolis 1974*

*Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in 42 %

Hyde et al. (1965, 1973) an 293 unbehandelten Patienten mit "limited disease" und 775 unbehandelten Patienten mit "extensive disease" liegt die 2-Jahresüberlebensrate bei 4 % bzw. 1 %. Die mediane Überlebenszeit beträgt hiernach für das Ade-

nokarzinom 13, für das Plattenepithelkarzinom 9 und für das großzellige Karzinom 6 Wochen.

Für das Verständnis und die Bewertung von Therapieergebnissen beim Bronchuskarzinom sind die prognostischen Faktoren, die wir in der Tabelle 5 nach einer Arbeit von Lanzotti et al. (1977) zusammengestellt haben, aufgeführt. Zu ähnlichen Ergebnissen sind andere Untersucher gekommen (Lagakos et al., 1979).

Unter den nicht kleinzelligen Karzinomen ist der histologische Typ prognostisch nicht entscheidend, wohl aber der Allgemeinzustand (performance status), der vor der Therapie eingetretene Gewichtsverlust, das Alter und die extrathorakale Ausdehnung des Tumors. Vor allem die Unterscheidung zwischen Tumoren mit intrathorakaler Ausbreitung ("limited disease") und solchen mit extrathorakaler Dissemination ist von entscheidender prognostischer Bedeutung. Bereits die Metastasierung in die supraklavikulären Lymphknoten hat einen großen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Tabelle 4. Prätherapeutisches Untersuchungsprogramm bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen

1. Klinische Untersuchung
2. Röntgenologische Thoraxuntersuchung mit Schichtaufnahmen
3. Bronchoskopie, Mediastinoskopie oder perkutane Lungenbiopsie zur Sicherung der Diagnose und des histologischen Typs In seltenen Fällen Thorakotomie
4. Knochenszintigramm
5. Röntgenologische Skelettuntersuchung: BWS, LWS, Becken und gezielt bei klinischer Symptomatik
6. Knochenmarktrepanation an der Spina iliaca posterior (Biopsie und Zytologie)
7. Sequenzszintigraphie, möglichst Computertomometrie des Gehirns
8. Sonographie, vor allem der Leber, ggf. Laparoskopie

Tabelle 5. Prognostische Faktoren beim inoperablen Bronchialkarzinom nach Lanzotti et al. (1977)

Prognostische Faktoren		Limited disease n=129[a]	MÜZ (Mon.)	Extensive disease n=187[a]	MÜZ (Mon.)
Histologie	Plattenepith.	65	7,5	47	2,9
	Adeno	34	7,5	68	3,5
	kleinzellig	17	9,3	38	3,8
	großzellig	13	8,2	34	2,4
Allgemeinstatus[b]	I < 0	7	12,7	1	4,2
	I < 1	111	8,0	116	3,5
	II 2	11	3,5	39	3,8
	III < 3			19	
	III < 4			12	0,7
% Gewichtsverlust	< 1	41	10,2	49	3,5
	1 - 5,9	34	8,0	34	5,3
	6 - 11,9	23	9,3	31	2,4
	≧ 12	25	4,7	46	
	unbekannt	6	7,3	27	1,3
Alter	< 55	32	7,8	56	3,5
	55 - 59	29	7,5	41	2,9
	60 - 69	43	4,5	71	3,3
	≧ 70	25	5,3	19	2,2
Supraklavikuläre LK	nein	107	8,4	125	3,1
	ja	22	4,9	62	3,5
Leberbefall	nein			159	3,5
	ja			28	1,8
Kontralaterale Thoraxbeteiligung	nein			142	3,5
	ja			45	2,0
Knochenmetastasen	nein			148	3,5
	ja			39	2,0

a) Von den 129 Patienten mit limited disease wurden 67 nur bestrahlt, 54 erhielten zusätzlich eine Polychemotherapie. Von den 187 Patienten mit extensive disease wurden 69 initial mit Zytostatika behandelt. Die Chemotherapiekombinationen waren in beiden Gruppen (limited und extensive) und auch in ihren Untergruppen nicht einheitlich.

b) Beurteilung des Allgemeinzustandes nach ZUBROD: 0 = keine Symptome; 1 = Patient hat Symptome, jedoch keine Funktionseinschränkung; 2 = benötigt Pflegehilfe, bettlägerig unter 50 % der Zeit; 3 = bettlägerig 50 % und mehr der Zeit; 4 = komplett bettlägerig

MÜZ = Mediane Überlebenszeit (Monate)

4. Die Chemotherapie der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome

4.1. Ergebnisse der Monotherapie

Eine ausführliche Darstellung aller Untersuchungsergebnisse über die Wirksamkeit einzelner Zytostatika bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen sprengt den Rahmen dieser Arbeit. Wir möchten deswegen auf ausführliche Übersichtsarbeiten zu diesem Thema verweisen (Clarysse et al., 1976; Cohen, Perevodchikova, 1979; Selawry, 1973, 1974; Wassermann et al., 1975).

Die vorliegenden Informationen, die in der Tabelle 6 zusammengefaßt sind, zeigen, daß die mit der Monotherapie erzielten Therapieergebnisse stark voneinander abweichen. Die Diskrepanz ist auf folgende Faktoren zurückzuführen:

Die Zusammensetzung der Patientengruppen bezüglich prognostischer Faktoren (Alter, Allgemeinzustand, Ausdehnung des Tumors Histologie, vorangegangene Therapie mit Zytostatika) ist unterschiedlich; es werden abweichende Kriterien zur Definition der Remission bzw. des Ansprechens des Tumors auf die Therapie benutzt; die Dosierung des jeweiligen Zytostatikums ist uneinheitlich.

In vielen Arbeiten ist die histologische Klassifikation der Tumoren nicht oder lückenhaft angegeben. Die Einbeziehung eines mehr oder minder hohen Prozentsatzes von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom ergibt zwangsläufig höhere Ansprechraten, die irreführend sind.

Bei älteren Untersuchungen werden subjektive Besserung und Tumorreduktion von weniger als 50 % bereits als Remission angesehen, eine Definition, die nicht mehr gültig ist. Darüber hinaus sind verschiedene Tumorparameter zur Definition des Ansprechens und der Remission herangezogen worden. Der Rückgang von Lymphknotenmetastasen wurde beispielsweise als An-

Tabelle 6. Ergebnisse der Monotherapie bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen. In der Tabelle sind die wichtigsten Zytostatika berücksichtigt worden, die bei der Behandlung dieser Tumoren Anwendung gefunden haben und später in prospektiven Studien in der Mono- und Polychemotherapie geprüft worden sind

Zytostatikum	Ansprechrate in %	Bemerkungen
HN_2	0 - 40	Bei hohen Ansprechraten kleinzellige BK mit berücksichtigt (15-40 % aller Patienten)
CTX	5 - 51	dito
BCNU	0 - 12	-
CCNU	3 - 18	-
MeCCNU	0 - 16	-
PCZ	6 - 10 (31[1])	[1]unter Einbeziehung von 25 % kleinzelliger BK
ADM	8 - 30	-
MTX	7 -100[2]	[2]Behandlung mit hochdosiertem Methotrexat
5-FU	7 - 40[3]	[3]Nur Adenokarzinome
VBL	0 - 12	-

sprechen bzw. Remission bewertet. Eine solche Definition führt zu höheren Remissionsraten, sprechen doch solche Metastasen in der Regel besser auf die Chemotherapie an als der Primärtumor (Cohen u. Perevodchikova, 1979).

Aus den genannten Gründen muß man feststellen, daß unsere Information über die Wirksamkeit einzelner Therapeutika ungenügend ist.

4.2. Prospektive Studien, Monotherapie versus Zweifachkombinationen bzw. Polychemotherapie

Einen besseren Einblick über die Wirksamkeit einzelner Zytostatika gewinnt man aus prospektiven, randomisierten Untersuchungen, bei denen die Monotherapie mit Zweifachkombinationen oder mit der Polychemotherapie verglichen worden ist (Tabelle 7).

Aus den Arbeiten von Edmonson et al. (1976), Hoogstraten et al. (1975) und Bodey et al. (1977) geht hervor, daß die Kombination von zwei oder mehr Zytostatika der Monotherapie nicht sicher überlegen ist. Richards et al. (1976) fanden eine längere Überlebenszeit bei kombiniert behandelten Patienten. Auch in dieser Studie sind die Remissionsraten sehr niedrig und kommen ausschließlich beim Adenokarzinom vor (Tabelle 7).

Eine große prospektive Studie (Wolf et al., 1979) an 685 Patienten zeigte, daß sowohl die Monotherapie mit Cyclophosphamid als auch mit drei verschiedenen Zweifachkombinationen Remissionsraten unter 10 % erzielen. Aus dem Vergleich der medianen Überlebenszeiten (Tabelle 8) wird ersichtlich, daß lediglich beim Plattenepithelkarzinom die Kombination von Cyclophosphamid und Adriamycin der Monotherapie bzw. der Kombination von Cyclophosphamid + CCNU oder Adriamycin + CCNU überlegen ist.

Die sequentielle Behandlung mit Cis-Platinum sowie Adriamycin plus Cyclophosphamid erzielt gleichwertige Ergebnisse wie die gleichzeitige Anwendung der drei Zytostatika (Britell et al., 1978). Die mediane Überlebenszeit ist sogar bei den ansprechenden Patienten nach sequentieller Chemotherapie höher (Tabelle 7). Eagan et al. (1976, 1977, 1979) haben neue Zytostatika gegen Dreifachkombinationen verglichen. IRCF-159 ist der Kombination Vincristin, Bleomycin, Adriamycin nicht unterlegen. Die Überlebenszeiten sind in beiden Gruppen vergleichbar. Cyclophosphamid, Adriamycin und Cis-Platinum ergeben in der Kombination höhere Remissionsraten als Dianhydrogalactitol.

Wegen des methodischen Vorgehens (cross over) ist ein Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen nicht möglich. Die gleiche Kombination erzielt ebenfalls wesentlich höhere Remissionsraten beim Adenokarzinom als Cis-Platinum oder VP 16-213 in der Monotherapie (Tabelle 7).

Die Ergebnisse der randomisierten Studien verdeutlichen, daß die mit der Monotherapie oder einer Zweifachkombination erzielten Remissionsraten mit 0 bis 12 % niedrig sind. Mit Ausnahme der Ergebnisse von Eagan et al. (1977, 1979) fehlen Beweise für die Überlegenheit der Polychemotherapie bzw. der Zweifachkombination gegenüber der Monotherapie. In den hier zitierten Studien besteht in der Regel Übereinstimmung darüber, daß die auf die Behandlung ansprechenden Patienten länger leben als die Therapieversager.

Abschließend werden noch zwei Studien vorgestellt, bei denen eine Zweifachkombination jeweils einer Dreifachkombination gegenübergestellt worden ist (Tabelle 9). Hansen und Mitarb. (1976) fanden nur beim Adenokarzinom eine Überlegenheit der Dreifachkombination. Die Untersuchungen mit Dianhydrogalactitol und Adriamycin versus Dianhydrogalactitol, Adriamycin und Cis-Platinum weisen beim Plattenepithelkarzinom auf eine eindeutige Überlegenheit der drei Medikamente hin, ein Beweis dafür, daß Cis-Platinum wesentlich zu der Wirksamkeit der Kombination beiträgt (Eagan et al., 1978).

4.3. Ergebnisse der Polychemotherapie

Die Ergebnisse der Polychemotherapie (Tabelle 10 und 11) sind für die nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome unverändert ungünstig (Alberto, 1973; Alberto et al., 1976; Becker et al., 1976; Bitran et al., 1978; Bjornsson et al., 1978; Bodey et al., 1977; Britell et al., 1978; Brunner et al., 1978; Butler et al., 1979; Chahinian et al., 1979; Edmonson, 1974; Hansen et al., 1976; Hyde et al., 1977; Israel et al., 1978;

Tabelle 7. Prospektive randomisierte Studien Monotherapie versus Zweifachkombination bzw. Polychemotherapie. Remissionen = Komplette und partielle Remissionen, die in % angegeben sind. In Klammern: Zahl der Remissionen/Zahl der behandelten Patienten.

Literatur	Chemotherapie	Patienten-zahl	Tumorausdehnung limited/extensive	Remissionen in %								Mediane Überlebenszeit (Monate)
				Gesamt	PL	AD	GR	Dauer in Monaten	Gesamtgruppe/ Responder
Edmonson et al (1976)	CTX vs	79[2]	13/ 69	12,5 (10/79)	–	12,5 (10/79)	–	3,5	4 /–
Cancer Treat Rep 60:925	CTX + CCNU	83[2]	15/ 74	12 (10/83)		12 (10/83)		4,0	6 /–
Edmonson et al (1976)	HN_2 vs	109[2]	inoperable	8 (9/109)	9 (6/70)	–	8 (3/39)	k.A.	2,5/ 2,5
Cancer Treat Rep 60:625	HN_2 + CCNU	114	Karzinome	6 (7/114)	3 (2/68)		11 (5/46)		3,0/ 3,0
Hoogstraten et al (1975)	CCNU vs	17		6 (1/17)	0 (0/14)	14 (1/7)			
Med Pediatr Oncol 1:95	BLM vs	14	k.A.	0 (0/14)	0 (0/13)	0 (0/1)	–	k.A.	k.A.
	CCNU + BLM	24		12,5 (3/24)	12 (2/17)	14 (1/7)			
Bodey et al (1977)	CTX vs	20[2]	0/ 20	5 (1/20)					3,5/–
Cancer 39:1026	CTX + VCR + MeCCNU + BLM (COMB)	27[2]	0/ 27	4 (1/27)	–	–	–	–	2,5/–
Richards et al (1976)	MeCCNU vs	9[2]	4/ 7	0 (0/9)	0 (0/3)	0 (0/3)	0 (0/3)		
Cancer 38:1077	VCR + MeCCNU vs	26[1]	16/ 16	4 (1/26)	0 (0/7)	11 (1/9)	0 (0/10)	–	*
	VCR + MeCCNU + MTX	23[2]	15/ 15	4 (1/23)	0 (0/9)	11 (1/9)	0 (0/5)		
Wolf et al (1979)	CTX vs	175		4 (7/175)	1,5 (1/70)	8 (4/50)	4 (2/55)		
Lung cancer progress in therapeutic research. Raven Press, New York, p 375	CTX + CCNU	173		3 (5/173)	3 (2/67)	2 (1/60)	4 (2/46)		
	CTX + ADM	163	0/685	4 (6/163)	4 (3/74)	0 (0/53)	8 (3/36)	k.A.	*
	CCNU + ADM	174		5 (8/174)	5 (4/77)	4 (2/57)	5 (2/40)		
Britell et al (1978)	DDP gefolgt von ADM + CTX vs	22[2]	0/ 22	32 (7/22)	–	32 (7/22)	–	9	5,7/20,4
Cancer Treat Rep 62:1207	CTX + ADM + DDP (CAP I)	19[2]	0/ 19	42 (8/19)		42 (8/19)		3	6,8/ 6,5
Eagan et al (1976)	IRCF-159* vs	43[2]	4/ 39	9 (4/43)	7 (1/15)	10 (2/20)	12,5 (1/8)		kein Unterschied
Cancer Treat Rep 60:947	VCR + BLM + ADM	20[2]		20 (4/20)	0 (0/17)	25 (2/8)	40 (2/5)	k.A.	zwischen Mono- und Polychemotherapie
Eagan et al (1977)	DAG* vs	55[2]	4/ 96	11 (6/55)	15 (4/26)	0 (0/16)	15 (2/13)	k.A.	5 /11
Cancer Treat Rep 61:1339	CTX + ADM + DDP*	41[2]		39 (16/41)	44 (8/18)	43 (6/14)	22 (2/9)		6 /13
Eagan (1979)	DDP vs	18				11 (2/18)			
Lung cancer progress in therapeutic research. Raven Press, New York, p 383	VP-16-213 vs	21	k.A.	–	–	10 (2/21)	–	k.A.	k.A.
	CTX + ADM + DDP	15				47 (7/15)			

[1] Die behandelte Gruppe besteht aus chemotherapeutisch vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten
[2] Die Gruppe besteht aus nicht vorbehandelten Patienten
* Bei Tumorprogredienz bzw. Rezidiv crossover
[3] Patienten, die mit der Kombination Vincristin, Methyl-CCNU und Methotrexat behandelt wurden sind, lebten länger als die mit Methyl-CCNU behandelten

Tabelle 8. Mediane Überlebenszeit nach Behandlung mit einem oder zwei Zytostatika in Abhängigkeit vom histologischen Typ: Ergebnisse einer randomisierten Studie (Vogelzang et al., 1978)

Histologie	Behandlung	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Differenziertes Plattenepithelkarzinom	CTX	2,7
	CTX + CCNU	3,4
	CTX + ADM	6,0
	CCNU + ADM	3,7
Undifferenziertes Plattenepithelkarzinom	CTX	3,0
	CTX + CCNU	4,2
	CTX + ADM	6,4
	CCNU + ADM	5,2
Großzelliges Karzinom	CTX	4,6
	CTX + CCNU	3,5
	CTX + ADM	3,1
	CCNU + ADM	3,8
Adenokarzinom	CTX	4,6
	CTX + CCNU	5,2
	CTX + ADM	5,2
	CCNU + ADM	5,6

Livingston et al., 1975, 1977; Ryssel et al., 1977; Samson et al., 1977; Schaerer et al., 1977; Takita et al., 1979; Valdivieso et al., 1978; Vogelzang et al., 1978; Vogl et al., 1979). Gemessen an den Ergebnissen der Monotherapie-Studien bestehen berechtigte Zweifel, ob die bisherigen Polychemotherapien einen nennenswerten Gewinn bei den inoperablen Tumoren darstellen. Wegen der bislang unbefriedigenden Ergebnisse fehlt eine größere Zahl randomisierter Untersuchungen. Einige randomisierte Studien sind bereits dargestellt worden. In zwei weiteren Studien ist die Polychemotherapie mit der Monothera-

Literatur	Chemotherapie	Patientenzahl	Tumorausdehnung limited/extensive	Remissionen in %					Mediane Überlebenszeit (Monate) Gesamtgruppe/Responder
				Gesamt	PL	AD	GR	Dauer in Monaten	
Hansen et al (1976) Cancer 38:2201	CTX + MTX vs	17[1]	0/17	–	–	6 (1/17)	–	4.0	k.A.
	CTX + MTX + CCNU	21[1]	0/21			38 (8/21)		1.5	
	HN_2 + MTX vs	34[1]	0/34	9 (3/34)	10 (2/20)		7 (1/14)	4.5–14.5	k.A.
	HN_2 + MTX + CCNU	27[1]	0/27	11 (3/27)	6 (1/17)		10 (1/10)	3.5–11	
Eagan et al (1978) Proc ASCO 19:395	DAG + ADM	14[1]	0/15	–	14 (2/14)	–	–	1–5+	3.5/–
	DAG + ADM + DDP	13[1]	0/15		46 (6/13)			1+–7+	/–

[1] Nicht vorbehandelte Kranke

Tabelle 9. Ergebnisse von zwei randomisierten Studien. Kombination von zwei versus Kombination von drei Zytostatika.

pie bzw. mit einer anderen Kombination verglichen worden. Alberto et al. (1973, 1976) konnten die Überlegenheit der Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Procarbazin gegenüber der sequentiellen Anwendung der gleichen Zytostatika bezüglich der Remissionsraten nachweisen. Der Vergleich der Polychemotherapien NAC (Stickstoff-Lost, Adriamycin und CCNU) und BACON (Bleomycin, Adriamycin, CCNU, Vincristin und Stickstoff-Lost) ergab beim Plattenepithelkarzinom keine signifikanten Unterschiede (Livingston et al., 1977).

Überwiegend stammen die Ergebnisse aus Phase-II-Studien, die wegen unterschiedlicher Bedingungen (Tumorhistologie, klinisches Stadium etc.) miteinander nicht immer vergleichbar sind (Tabelle 10 und 11).

Eine ausreichend geprüfte Kombination scheint die von Cyclophosphamid, Adriamycin, Methotrexat und Procarbazin (CAMP) zu sein. Bitran et al. (1978) erzielten bei Tumoren mit intrathorakaler Ausbreitung ca. 50 % Remissionen, während bei Tumoren mit extrathorakaler Metastasierung die Remissionsrate je nach dem histologischen Typ zwischen 14 und 42 % beträgt (Vogelzang et al., 1978). In einer vorläufigen Mitteilung, die in der Tabelle 10 nicht berücksichtigt worden ist, berichten Bitran et al. (1978) über ähnliche Ergebnisse bei Karzinomen mit extrathorakaler Ausbreitung. Die Remissionsrate betrug 35 % für alle histologischen Formen, vorwiegend Plattenepithel- und Adenokarzinome. Inwieweit die von dieser Gruppe (Bitran et al., 1978) vor der Chemotherapie eingesetzte Strahlentherapie des Primärtumors mit 3.000 rad die Ergebnisse verbessert, muß offen bleiben.

Die Mitteilungen anderer Autoren (Brunner et al., 1978; Petrovich et al., 1977) lassen jedoch Zweifel aufkommen, ob die Strahlentherapie gefolgt von der Chemotherapie von Vorteil ist. Petrovich et al. (1977) fanden gleiche mediane Überlebenszeiten für die Gruppe bestrahlter Patienten, wie für die Gruppe, die nach der Bestrahlung noch mit CCNU und Hydroxyurea be-

abelle 10. Zusammenfassung der Ergebnisse von Phase-II-Studien bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Mit wenigen Ausnahmen handelt es sich um Patienten mit disseminierten Tumoren ("extensive disease").

eratur	Zytostatikakombinationen	n	Histologische Typen			Remission KR + PR (%)	Mediane Überlebenszeit		Anmerkungen
			GR (n)	PL (n)	AD (n)		Remission KR + PR (Mo.)	NR (Mo.)	
erto et al (1973) cer Rep 3/4:199	MTX + CTX + PCZ + VCR	53	0	46*	7	28,0 71,4	k.A.	k.A.	* 23 Patienten mit „limited disease"
an et al (1978) cer Treat Rep 62:327	CTX + ADM + MTX + PCZ (= CAMP) 1 – 3 Wo. nach XRT	39*	7	21	11	43 57 45	15,2	6,4	* alles „limited disease" Die Überlebensrate nach 1 J. betrug 75 % für PR, nur 5 % für NR Nach 18 Mo. betrug die Überlebensrate für PR noch 32 % Bei allen Respondern Verbesserung des PS
er et al (1979) cer 43:1183	5-FU + ADM + MCC (= FAM)	25	0	0	25	36	8,5 +	2,5	Therapie wird hinsichtlich Toxizität und Ergebnissen günstig beurteilt
el et al (1978) : ASCO 19:368	MCC + ADM + CCNU + MTX	28	0	28	0	54*	8,6**	2,6	14 Pat. vorbestrahlt * 4 KR ** 11,9 Mo. für KR; 6,3 Mo. für PR
gston et al (1975) cer 36:327	CTX + M-CCNU + VCR + BLM (= COMB)	61	0	33	28	36,7 10,7	2,7 8,9	1,9 4,7	3 verschiedene COMB-Dosierungen, vermutlich keine Unterschiede
gston et al (1977) er Treat Rep 61:1623	BLM + ADM + CCNU + VCR + HN_2 (= BACON) HN_2 + ADM + CCNU (= NAC)	231	0	116 115	0	21 16	9,8 8,0	2,7	Prognostisch von Bedeutung waren PS, Alter, Leber- und Hirnmetastasen. PS < 80 zeigte signifikant geringere MÜZ für beide Therapien, jedoch nicht bezüglich der Remissionsraten. Vorbestrahlte Pat. zeigten keinen günstigeren Verlauf
ovich et al (1977) er 40:72	1. XRT 2. XRT + CCNU + HU	217	31 32 65 48 21 20			k.A. k.A. k.A.	6,8 6,4 6,8 6,8 5,7 5,7		Verbesserung des PS wurde in der Gruppe XRT + CT häufiger erreicht Bei Abschluß der Studie wurden keine günstigeren MÜZ erreicht (Cancer 42:1129 (1978)
ell et al (1977) eiz Med Wochenschr 12	MTX + CTX + VCR + VP-16-213	19	8	5	6	47,4	k.A.*	k.A.	Schema wie bei Alberto 1973, PCZ jedoch durch VP-16-213 ersetzt. Die meisten Pat. sind ausgiebig vorbehandelt, dafür noch gute Ergebnisse von ca. 1 – 3 Mo. Remissionszeit * Vorläufige Ergebnisse
on et al (1977) r Treat Rep 61:59	1. COMB I 2. COMB II 2. OMB	106*	3 6 3	9 22 25	3 4 4	27,3 18,2 7,5	k.A. k.A. k.A.		* Günstigere Ergebnisse nur für 24 Patienten mit kleinzelligem Karzinom 3 Patienten „unclassified"
rer et al (1977) Cancer 13:425	CTX + MTX + VCR + BLM (= EMOB)	37*	24		0	11	7,7	1,3 – 5,9	* 9mal kleinzelliges Karzinom, 4mal „unclassified"
	[illegible] + ADM + MTX + PCZ		7			28			Ergebnisse mit denen von Bitran nicht vergleichbar, da er nur [illegible]

Tabelle 11. Remissionsraten und mediane Überlebenszeit (MÜZ) nach Behandlung mit Kombinationen von Cis-Platinum (DDP) mit verschiedenen anderen Zytostatika.

Literatur	Zytostatikakombinationen	*n*	Histologische Typen			Remission KR + PR (%)	Mediane Überlebenszeit		Anmerkungen
			GR (*n*)	PL (*n*)	AD (*n*)		Remission KR + PR (Mo.)	NR (Mo.)	
Bjornsson et al (1978) Cancer Treat Rep 62:505	ADM + CTX + VCR + DDP 1. CT ohne ITH 2. CT mit BCG 3. CT + C. parvum	 23* 25** 28*	 4 3 3	 6 8 10	 12 13 14	 22 24 11	 11,8	 7,6	* 1 Patient mit oat-cell-Ca Überlebenszeit der Gruppe 3 etwas verlängert C. parvum-Therapie wird insgesamt positiv beurteilt ** 1 Patient mit unklarer Histologie
Britell et al (1978) Cancer Treat Rep 62:1207	1. DDP* + CTX + ADM 2. DDP + CTX + ADM	36	0	0	17 19	29 42	20,4** 6,6	k.A.	* DDP-Dosierung: Schema 1 75 mg/m², gefolgt von CTX + ADM Schema 2 40 mg/m² bei gleichzeitiger Applikation ** MÜZ der Gesamtgruppe war für Schema 1 jedoch nur 5,8 Mo., für Schema 2 6,8 Mo.
Eagan et al (1977) Cancer Treat Rep 61:1339	CTX + ADM + DDP (= CAP)	41	9	18	14	39	12,5	3,8	Prospektiv randomisiert
Gralla et al (1978) Proc ASCO 19:353	DDP + CTX + ADM	36	0	13	23	30	k.A.	k.A.	
Issell et al (1978) Cancer Treat Rep 62:1089	DDP + ADM + FTF	45	5	0	40	43*	nicht erreicht		* Die Remissionsrate bezieht sich nur auf 24 Pat., bei denen die Ausdehnung der Erkrankung bekannt war
Takita et al (1979) Cancer Treat Rep 63:29	CTX + ADM + CCNU + VCR + DDP	35*	9	 15	 11**	33 87 64	3,3*** 11,4 7,2	 k.A.	* 19 Patienten mit „limited disease" ** 3 Patienten mit Alveolarzell-Ca. *** MÜZ statistisch errechnet KR = 2 bei PL, 2 bei AD. Pat. mit limitierter Ausdehnung des Tumors hatten eine signif. bessere MÜZ
Vogl et al (1979) Proc ASCO 20:103	BLM + ADM + MTX + DDP (= BAMP)	25	3	13	 9	67 39 33	k.A.		Hohe Toxizität auf das KM; kurze ÜZ. BAMP wird nicht günstig beurteilt
Valdiviezo et al (1978) Proc ASCO 19:409	FTF + ADM + DDP (= FAP)	24	0	0	24	46	6*		* Die MÜZ für Pat. mit PR wurde noch nicht erreicht; Sie ist auf jeden Fall länger als bei den NR (= 3,6 Mo.) 19 Pat. mit unbekannter Tumorausdehnung nicht aufgeführt FAP wird als effektive Therapie angesehen

handelt worden war. Beim Plattenepithelkarzinom läßt sich die Überlebenszeit durch Radiotherapie mit nachfolgender Polychemotherapie nicht weiter verlängern (Brunner et al., 1978).

Soweit ein Vergleich der Therapien zulässig ist, bieten die anderen in der Tabelle 10 aufgeführten Chemotherapiekombinationen (COMB, EMOB, BACON, NAC u.a.) keine Vorteile gegenüber CAMP.

Fortschritte für die Polychemotherapie der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome versprechen nach den bisherigen Mitteilungen Kombinationen mit Cis-Platinum (Tabelle 11).

Am häufigsten geprüft sind Schemata mit Cis-Platinum, Cyclophosphamid und Adriamycin mit oder ohne Vincristin. Bei der Betrachtung dieser recht heterogenen Angaben hinsichtlich der Remissionsraten und der medianen Überlebenszeiten ist zu berücksichtigen, daß die Platindosierungen unterschiedlich gehandhabt worden sind, ein Teil der Studien noch nicht abgeschlossen ist und bei einigen die Ergebnisse von allen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen zusammengefaßt worden sind. Beim Aufschlüsseln bleiben für die einzelnen histologischen Formen kleine Fallzahlen, insbesondere für das großzellige Karzinom übrig. Ob sich diese Kombinationen für die Behandlung aller nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome bewähren werden, muß deshalb derzeitig noch zurückhaltend beurteilt werden.

Für den häufigsten Lungentumor, das Plattenepithelkarzinom, scheinen Kombinationen mit Cyclophosphamid, Adriamycin, Methotrexat, Procarbazin sowie Platin die größte Wirksamkeit zu entfalten (Alberto 1973, 1976; Becker et al., 1976; Bitran et al., 1978; Chahinian et al., 1979; Eagan et al., 1976, 1977, 1978, 1979; Gralla et al., 1978; Israel et al., 1978; Issell et al., 1978; Takita et al., 1978, 1979; Vogelzang et al., 1978). Inwieweit eine Monotherapie mit hohen Methotrexat-Gaben (Selawry et al., 1977; Tornyos, Faust, 1978)

der Behandlung mit Zweifachkombinationen oder aggressiven Polychemotherapieschemata gleichwertig ist, kann derzeitig nicht beantwortet werden. Kombinationen mit Bleomycin haben den ehemals erwarteten Erfolg nicht gebracht.

Die Kombination Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie und vice versa erfüllte ebenfalls nicht die Erwartungen. Brunner et al. (1978) fanden bei 119 inoperablen Patienten mit lokoregionalem Tumorbefall in 55 % eine Remission nach Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Procarbazin, Methotrexat und Vincristin; in 34 % der nicht ansprechbaren Patienten brachte die anschließende Strahlentherapie noch einen zusätzlichen Rückgang des Tumors. Folgte der primären Strahlentherapie (61 % Remissionen) die Chemotherapie, so war kein zusätzlicher Effekt erkennbar. Die Überlebenszeit ließ sich jedoch durch die zusätzliche Radiotherapie nach der Chemotherapie nicht verlängern.

Faßt man die bisherigen Erfahrungen zusammen, so scheint die CAMP-Kombination, die relativ gut geprüft worden ist (Bitran et al., 1978; Vogelzang et al., 1978), eine empfehlenswerte Chemotherapie zu sein. Chemotherapieschemata mit Cis-Platinum sind nicht sicher dieser Kombination überlegen, wenn man von den erstaunlich guten Ergebnissen von Takita et al. (1978, 1979) absieht, die jedoch noch als vorläufig anzusehen sind und einer eingehenden Überprüfung bedürfen.

Beim Adenokarzinom sind wahrscheinlich die gleichen Kombinationen wirksam wie beim Plattenepithelkarzinom (Tabelle 10 und 11). Angaben über Remissionsraten sind hier großen Schwankungen unterworfen.

Über sehr gute Remissionsraten berichteten Selawry et al. (1978) mit der Dreifachkombination Cyclophosphamid, Methotrexat und CCNU bei überwiegend ambulanter Therapiemöglichkeit.

Erfolgversprechend sind die Ergebnisse mit Cis-Platinum in der Polychemotherapie, wobei anzumerken ist, daß diese Kombinationen sehr aggressiv sind.

Schwieriger sind die Polychemotherapieergebnisse des großzelligen Bronchialkarzinoms einzuordnen. Die in den Studien untersuchten Patienten mit großzelligem Karzinom kommen in kleiner Zahl vor, so daß verbindliche Aussagen nicht möglich sind. Insgesamt ist die Tendenz zu einer kleineren Remissionsrate im Vergleich zu den Plattenepithel- und Adenokarzinomen vorhanden (Tabelle 10 und 11). Die Meinung, daß das großzellige Karzinom hinsichtlich der Remissionsraten und der medianen Überlebenszeiten dem kleinzelligen Karzinom ähnlich ist (Cropp et al., 1977), muß noch durch Studien an größeren Patientenkollektiven belegt werden. Aus den oben zitierten Arbeiten erscheint die Kombination CAMP (Bitran et al., 1978; Vogelzang et al., 1978) zur Behandlung des großzelligen Karzinoms wirksam. Kürzlich erschienene Studienergebnisse mit Methotrexat, Adriamycin, Cyclophosphamid und CCNU (MACC) zeigten ähnliche Remissionsraten und mediane Überlebenszeiten (Chahinia et al., 1979).

5. Qualität der Remission bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen

Auf die Problematik der Definition von Remission bzw. von Ansprechen des Tumors auf die Therapie sind wir bereits eingegangen. In fast allen Publikationen über die Polychemotherapie nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome werden komplette und partielle Remissionen zusammengefaßt. Lediglich in fünf der hier zitierten Arbeiten (Britell et al., 1978; Israel et al., 1978; Issell et al., 1978; Takita et al., 1979; Vogelzang et al., 1978)werden komplette Remissionen erwähnt, die 10 - 30 % aller Remissionen betragen. In den übrigen Studien (Bitran et al., 1978; Butler et al., 1979; Eagan et al., 1977; Estape et al., 1979; Ryssel et al., 1977; Samson et al., 1977; Schaerer et al., 1977; Valdivieso et al., 1978; Vogl et al., 1979) wurden nur partielle Remissionen erzielt. Es geht aus

den Tabellen 10 und 11 hervor, daß die auf die Therapie ansprechenden Patienten länger leben als die mit Tumorprogredienz. Es steht jedoch außer Zweifel, daß die Patienten, deren Tumor auf die Therapie nicht anspricht, aber auch nicht progredient ist (sog. stable disease), die gleiche oder gar eine längere Lebenserwartung haben wie die Kranken mit partieller Remission (Alberto et al., 1973, 1976; Gropp et al., 1977; Issell et al., 1978; Krauss et al., 1979; Samson et al., 1977; Vogelzang et al., 1978). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, daß der Tumor dieser Patienten eine geringere Wachstumstendenz und somit von vornherein eine gute Prognose hat. Diese Beobachtung weist auch eindrücklich darauf hin, wie zweifelhaft die Bewertung des Therapieerfolges durch Angabe der erzielten Remissionsrate bei diesen Karzinomen ist.

6. Neuere Zytostatika in der Behandlung der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome und kombinierte Therapiemodalitäten

Unter den neueren Chemotherapeutika, die Eingang in die kombinierte Therapie der Bronchialkarzinome gefunden haben, sind das Cis-Platinum (DDP), das Vindesin (DVA) und das Epipodophyllotoxinderivat VP-16-213 zu erwähnen. Über ihre Wirksamkeit bei nicht kleinzelligen Karzinomen liegen wenige und sich widersprechende Ergebnisse vor (Tabelle 12).

DDP ist beim Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom wirksam (Britell et al., 1978; Longeval et al., 1979) mit einer Remissionsrate von 9 bis 40 %. Vindesin führt bei den gleichen Karzinomen in ca. 20 % der behandelten Patienten zu Remissionen (Casper et al., 1979). Die Wirksamkeit beider Medikamente ist jedoch bei großzelligen Karzinomen unbekannt (Tabelle 12). Die Kombination von Vindesin und DDP erbrachte Remissionsraten, die bisher von einer Zweifachkombination nicht erreicht worden sind (Casper et al., 1979; Gralla et al., 1978). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Krauss et al. (1979),

Tabelle 12. Therapieergebnisse mit den neueren Zytostatika VP-16-213, Cis-Platinum (DDP) und Vindesin (DVA) als Monotherapie oder als Kombination mit einer zweiten Substanz.

Literatur	Chemotherapie (mg/m^2)	Patientenzahl	Tumorausdehnung limited/extensive	Remission (KR + PR) in %					Mediane Überlebenszeit (Monate)
				Gesamt	PL	AD	GR	Dauer in Monaten	
Britell et al (1978) Cancer Treat Rep 62:1207	DDP (5 × 15)	22[2]	0/22	–	–	9 (2/22)	–	–	–
Longeval et al (1979) Symposium on Progress in Lung Cancer Treatment, Bruxelles	DDP (120)	34	0/34	20 (7/34)	9 (2/23)	40 (4/10)	(1/1)	–	–
Krauss et al (1979) Cancer Treat Rep 63:391	DDP (50–75) + HMM (100–150)	51	–	16 (8/51)	5 (1/19)	20 (4/20)	25 (3/12)	–	[b]
Casper et al (1979) Proc ASCO 20:337	DVA (3)	46[1]	k.A.	22 (10/46)[1] 33 (7/21)[2]	23 (3/13)	21 (6/28)	(1/3)	2–9 (Median 5)	nicht erreicht
Casper et al (1979) Proc ASCO 20:337	DVA (3) + DDP (60 oder 120)	59[2]	k.A.	44 (26/59)*	47 (8/17)	42 (17/40)	(1/2)	1–11+	–
Eagan et al (1978) Cancer Treat Rep 62:843	VP-16-213 (3 × 140)	44[2]	36/8	19 (8/44)	25 (5/20)	12 (3/24)	–	2–7+	–
Estape et al (1979) Cancer 43:72	CTX (5 × 120) + VP-16-213 (5 × 120)	24[2]	0/24	62 (15/24)	50 (6/12)	60 (3/5)	86 (6/7)	6 (Median)	10

[1] Patientengruppe besteht aus vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten

[2] nicht vorbehandelte Patienten

* Remissionsrate mit hoher Dosierung (120 mg/m^2) von DDP 50%, mit niedriger Dosierung (60 mg/m^2) 39%. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Gralla (25)

[b] Mediane Überlebenszeit nach erzielter Remission 8 Monate, bei Patienten ohne Remission, aber auch ohne Progredienz des Tumors (stable disease) 7 Monate, bei Tumorprogredienz 2 Monate

die mit der Kombination von DDP und Hexamethylmelamin keine höheren Remissionsraten erreicht haben als mit Hexamethylmelamin allein. Zur Interpretation dieser Diskrepanz kann spekulativ erwogen werden, ob es zwischen DDP und DVA einen ausgesprochenen Synergismus gibt, der zwischen DDP und HMM fehlt. Die nur leicht differierenden Dosierungen von DDP können den Unterschied in der Remissionsrate nicht erklären.

Das VP-16-213, das sich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom als hoch wirksam erwiesen hat, ist in geringerem Maße auch beim Plattenepithel- und Adenokarzinom wirksam (Eagan et al., 1978; Hansen, Muggia, 1972). Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Estape et al. (1979), die mit Cyclophosphamid und VP-16-213 auffallend hohe und nicht erwartete Remissionsraten zwischen 50 und 86 % erzielt haben (Tabelle 12).

Unter den genannten Mitteilungen gibt es erfreuliche und anregende, aber auch zur Zurückhaltung mahnende Befunde. Man darf dabei nicht übersehen, daß auch mit Hilfe der neueren Zytostatika nur oder fast nur partielle Remissionen der Tumoren erreicht werden. Der Gedanke an eine zusätzliche Therapie liegt nahe. Die nachfolgende Radiotherapie kann, wie wir bereits ausgeführt haben, die Remissionsrate noch erhöhen, aber nicht die Überlebenszeit verlängern - das eigentliche Ziel unserer therapeutischen Bestrebungen. Es ist möglich, daß bei Kranken mit "limited disease" die Sekundäroperation nach erreichter partieller Remission uns diesem Ziel näher bringt (Takita et al., 1978). Die vorhandenen Erfahrungen sind jedoch so gering, daß jede Beurteilung dieses experimentellen therapeutischen Vorgehens verfrüht ist.

Patienten und Methoden

Von 51 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 46 auswertbar. 5 Patienten wurden von der endgültigen Auswertung ausgeschlossen, entweder wegen mangelhafter Dokumentation oder wegen Therapieabbruchs nach dem ersten Zyklus. Auswertbar galt jeder Patient, der 2 oder mehr Chemotherapiezyklen erhielt und das Ansprechen seines Tumors bzw. sein Krankheitsverlauf lückenlos dokumentiert waren.

Bestimmung der Tumorausbreitung

Zur Bestimmung der Tumorausbreitung wurden folgende Untersuchungen vor Therapiebeginn vorgenommen:

1. Röntgenologische Untersuchung der Thoraxorgane in 2 Ebenen. Bei entsprechender Indikation Schichtaufnahmen oder Computertomographie des Thorax.
2. Skelettszintigramm. Bei Bestehen klinischer Symptomatik röntgenologische Untersuchung der entsprechenden Skelettabschnitte.
3. Oberbauchsonographie unter besonderer Berücksichtigung der Leber.

Die genannten Untersuchungen wurden nach dem 2. bzw. 4. Therapiezyklus zur Bestimmung des Ansprechens des Tumors durchgeführt.

Patienten: Die wichtigsten klinischen Angaben zu den 46 Patienten sind in der Tabelle 13 dargestellt. 40 Männer und 6 Frauen mit einem medianen Alter von 59 Jahren wurden behandelt. Der Performance-Status nach Karnofsky betrug im median 80 %. 14 Kranke hatten limited disease, 32 extensive disease. Mit "limited disease" wurde ein auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor bezeichnet, der eine Beteiligung der mediastinalen Lymphknoten aufweisen konnte, jedoch ohne Einfluß-

Tabelle 13. Klinische Angaben zu den 46 behandelten Patienten

Alter (Jahre), median	59 (41 - 67)
Männer	40
Frauen	6
Performance Status (PS) nach Karnofsky in %, median	80 (60 - 100)
Limited disease	14
Extensive disease	32
Histologie	
- Plattenepithelkarzinom	26
- Adenokarzinom	7
- Großzelliges undifferenziertes Karzinom	13
Gewichtsverlust (in den letzten drei Monaten)	
5 kg	16
5 - 10 kg	20
10 kg	10
Atelektase*	12

* = Erklärung siehe Text

Tab. 13 a. KARNOFSKY-Skala zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit (General Performance Status, GPS)

A	fähig zu normaler Aktivität und Arbeit, keine spezielle Versorgung notwendig	100 % normal, keine Klagen keine Krankheitszeichen
		90 % fähig zu normaler Aktivität, aber geringe Krankheitszeichen vorhanden
		80 % normale Aktivität und Belastbarkeit, mäßige Krankheitszeichen vorhanden
B	arbeitsfähig, kann zu Hause leben, sich um persönliche Sorgen kümmern, jedoch ist Hilfe in manchen Bereichen notwendig	70 % sorgt für sich selbst, unfähig zur Entfaltung normaler Aktivität oder aktiver Tätigkeit
		60 % sorgt meist noch für sich selbst, gelegentliche Hilfe notwendig
		50 % erhebliche Hilfeleistung notwendig, häufige ärztliche Hilfe
C	unfähig zur Selbstsorge, bedarf Pflege bzw. Krankenhauspflege	40 % schwerbehindert, spezieller Hilfe bedürftig
		30 % sehr schwer behindert, Hospitalpflege zweckmäßig, keine Lebensgefahr
		20 % Hospitalpflege notwendig, sehr krank, aktiv lebensunterstützende Maßnahmen notwendig
		10 % moribund, rasches Fortschreiten der lebensbedrohlichen Erkrankung

In Hematology, W.J. Williams, E. Beutler, A.J. Erslev and R.W. Rundles, Eds. New York, Mc Graw-Hill, 1972; p 4.

stauung, Recurrensparese, Pleuraerguß oder Atelektase eines Lungenober- und/oder -unterlappens. Lag eines der letztgenannten Kriterien oder eine Fernmet astasierung vor, so wurde der Tumor als "extensive disease" eingestuft.

Das Plattenepithelkarzinom war am häufigsten vertreten (26 von 46 Fällen), gefolgt vom großzelligen undifferenzierten Karzinom und dem Adenokarzinom (Tabelle 13). 16 Kranke hatten keinen Gewichtsverlust oder einen Gewichtsverlust unter 5,0 kg, während die restlichen 30 mehr als 5,0 kg in 3 Monaten verloren hatten. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde als besonderer Befund bei 12 von 46 Patienten (26 %) röntgenologisch eine große Atelektase von mindestens einem Lungenlappen (Unter- bzw. Oberlappen) nachgewiesen (in den Tabellen als Atelektase angegeben).

2 Patienten waren vor Eintritt in die Studie bestrahlt worden, kein Patient war zytostatisch vorbehandelt.

Die Studie begann im Januar 1980, so daß nunmehr eine maximale Beobachtungszeit von 3 Jahren vorliegt.

Etoposid wurde in einer einmaligen Tagesdosis von 100 mg/m^2 Körperoberfläche am Tag 1, 3 und 5 als Kurzinfusion über 30 bis 60 Minuten gegeben. Das Cis-Platin wurde am Tag 1 in einer Dosis von 90 mg/m^2 i.v. appliziert bei gleichzeitiger parenteraler Flüssigkeitszufuhr von 3 l/m^2 Körperoberfläche am 1. Tag.

Als komplette Remission (KR) wurde die vollständige Rückbildung aller meßbaren Tumorparameter und als partielle Remission (PR) ihr Rückgang um mehr als 50 % definiert. Ein unter der Therapie unveränderter Tumor bzw. eine Rückbildung um weniger als 50 % wurde als no change (NC) definiert. Die Remissions- bzw. Überlebenszeiten wurden vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes an berechnet.

Der statistische Vergleich der Remissionsraten erfolgte mit Fisher's Vierfelder-Test.

Ergebnisse

Toxizität: Die subjektive Toxizität war bei allen Patienten durch Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und Inappetenz nach der Chemotherapie charakterisiert. Diese Nebenwirkungen waren mäßig bis stark ausgeprägt. Die Knochenmarktoxizität war mäßig (Tabelle 14) und betraf vor allem die Erythropoese. Eine Nierenfunktionseinschränkung trat bei 3 Patienten auf und war bei 2 von ihnen irreversibel, jedoch nicht klinisch relevant, da die Kreatininwerte i.S. unter 2 mg/dl lagen. Eine durch Cis-Platin bedingte Ototoxizität wurde bei einem Patienten beobachtet.

Remissionsinduktion: Bei 10 Patienten (22 %) sprach der Tumor auf die Therapie mit einer kompletten und neun partiellen Remissionen an. Die komplette Remission wurde bei einem Patient mit Lymphknotenmetastasen als einzigem meßbarem Tumorparameter induziert. Plattenepithel- und großzellige undifferenzierte Karzinome sprachen an, jedoch nicht die Adenokarzinome (Tabelle 15).

Kranke mit einem Karnofsky-Index von mindestens 80 % sprachen im Vergleich zu den Patienten in schlechterem Allgemeinzustand besser auf die Therapie an ($p = 0,02$). Die vorangegangene Gewichtsabnahme scheint einen wesentlichen Einfluß auf die Ansprechbarkeit zu haben, denn keiner der 10 Patienten mit einem Gewichtsverlust von mehr als 10,0 kg zeigte eine Tumorregression (Tabelle 15).

Eine große tumorbedingte Atelektase lag bei 12 Kranken vor. Auch in diesem Fall konnte kein positiver Therapieeffekt erzielt werden. Dreiviertel dieser Patienten hatten unter Behandlung einen progredienten Tumor (Tabelle 15). Es besteht ein signifikanter Unterschied zu der Patientengruppe ohne Atelektase ($p = 0,03$).

Tabelle 14. Therapienebenwirkungen bei 37 auswertbaren Patienten (%)

Hämoglobinabfall	2 g/dl		
Bluttransfusionen		10	(27)
Leukozytenzahl	$< 2 \times 10^9$/l	5	(13)
	$< 1 \times 10^9$/l	2	(5)
Thrombozytenzahl	$< 100 \times 10^9$/l	6	(16)
	$< 50 \times 10^9$/l	3	(8)
Serumkreatinin	>1,5 mg/dl	3	(8)
Irreversible Nierenfunktionseinschränkung		2	(5)
Ototoxizität		1	(2)

Tabelle 15. Therapieergebnisse

	Patienten-zahl	KR + PR (%)	NC	PGR
Alle Patienten	46	10 (22)	16	20
Plattenepithel-karzinom	26	7 (27)	8	11
Adenokarzinom	7	0 (--)	5	2
Großzelliges Karzinom	13	3 (23)	2	8
PS $\geq$ 80 %	27	9 (33)	8	10
PS < 80 %	19	1 (5)	8	10
Limited disease	14	3 (21)	5	6
Extensive disease	32	7 (22)	11	14
Gewichtsverlust				
< 5 kg	16	6 (38)	9	1
5 - 10 kg	20	4 (20)	6	10
> 10 kg	10	0 (--)	1	9
Atelektase	12	0 (--)	4	8
Alter				
< 60 J.	24	5 (21)	8	11
$\geq$ 60 J.	22	5 (23)	8	9

Bei 31 Patienten lagen einer oder mehrere der genannten prognostisch ungünstigen Faktoren vor. Nur ein Patient hatte eine Remission seines Tumors. Bei den übrigen 15 Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren wurden dagegen 9 Remissionen (Remissionsrate von 60 %) induziert. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist hochsignifikant ($p < 0{,}001$). Kein Unterschied der Remissionsraten war beim Vergleich der Tumorstadien limited disease und extensive disease zu verzeichnen (21 versus 22 % Remissionen).

Bei einer Altersgrenze von 60 Jahren war keine altersabhängige unterschiedliche Ansprechrate zu finden (Tabelle 15).

Remissionsdauer und Überlebenszeiten: Bei den 10 auf die Therapie ansprechenden Kranken betrug die mediane Remissionsdauer 7 Monate. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten war 7 Monate, die der Kranken mit Remission 11,5 Monate. Bei stationärem Tumorverhalten lag die mediane Überlebenszeit bei 8,5 Monaten, während progrediente Tumoren nach median 5 Monaten zum Tode der Patienten führten (Tabelle 16). Wegen der kleinen Patientenzahlen in jeder Gruppe wurde auf einen statistischen Vergleich der Überlebenszeiten verzichtet.

Alle Kranken mit progredientem Tumor sind in der Beobachtungszeit verstorben. Sieben Patienten sind am Leben. Drei von ihnen 5, 9 und 14 Monate nach Therapiebeginn. Vier Patienten (8,5 %) leben länger als 2 Jahre, jeweils 2 mit Remission des Tumors und 2 mit unveränderten Tumorparametern. Alle Überlebenden befinden sich in der Gruppe der Patienten ohne prognostisch ungünstige Faktoren.

Tabelle 16. Remissionsdauer und Überlebenszeiten (Monate)

	median	Streubreite
Remissionsdauer	7	4 - 27+
Überlebenszeit		
- alle Patienten	7	1 - 27+
- KR + PR	11,5	7 - 27+
- NC	8,5	3 - 27+
- PGR	5	1 - 9

Diskussion

Etoposid und Cis-Platin sind in der Monotherapie bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen wirksam, wobei die berichteten Remissionsraten erheblich schwanken (Casper et al., 1979; Eagan et al., 1978; De Jager et al., 1980; Gralla et al., 1979, 1981). Ebenso werden bezüglich Remissionsraten, Remissionsdauer und Überlebenszeiten erheblich differierende Ergebnisse mit der Kombinationstherapie DDP/VP 16 berichtet (Gallo et al., 1982; Goldhirsch et al., 1981; Holsti et al., 1982; Joss et al., 1981, 1982; Klastersky et al., 1982; Mitrou et al., 1982). Dabei wurden Remissionsraten von 28 % (Joss et al., 1982) bis 50 % (Holsti et al., 1982) erzielt.

Die von uns gefundene Ansprechrate von 22 % mit der Kombination von Etoposid und Cis-Platin liegt in dem Bereich der mit der Monotherapie berichteten Ergebnisse. Dabei sprachen großzellige undifferenzierte und Plattenepithelkarzinome etwa in gleichem Maße an, wobei wir wegen der relativ kleinen Patientenzahl auf eine statistische Auswertung verzichtet haben. Die Analyse unserer Resultate zeigt, daß bestimmte prognostische Faktoren das Therapieergebnis wesentlich beeinflussen. Dazu gehören ein schlechter Allgemeinzustand, eine Gewichtsabnahme von mehr als 10,0 kg in den letzten 3 Monaten vor Diagnosestellung und das Vorliegen einer großen Atelektase, d.h. der Atelektase eines Ober- oder Unterlappens der gesamten Lunge. Ein großer Teil unserer Patienten (Tabelle 15) wies diese prognostisch ungünstigen Kriterien auf, da es sich um eine nicht selektierte Patientengruppe handelte. Wählt man unter diesen Gesichtspunkten die Patienten aus, die keinen der genannten prognostisch ungünstigen Faktoren aufweisen, so findet man 15 von 46 Patienten mit "guter Prognose". In dieser selektierten Gruppe wurde bei 9 von 15 Patienten eine Remission erzielt, d.h. eine Remissionsrate von 60 % im Vergleich zur Gesamtansprechrate von 22 %. Alle Patienten, die noch am Leben sind, stammen aus der Gruppe der Patienten mit

"guter Prognose". Vier von ihnen leben länger als 2 Jahre. Vermutlich ist die starke Repräsentation von Kranken mit prognostisch ungünstigen Faktoren im Rahmen einer multizentrischen Studie darauf zurückzuführen, daß in erster Linie Patienten mit progredientem Tumor in die Studie eingebracht worden sind bei allgemein zurückhaltender, eher skeptischer Einstellung zur Chemotherapie dieser Karzinomformen.

Die induzierten Remissionen waren mit 7 Monaten von kurzer Dauer. Die Überlebenszeit der Kranken nach Remission ist mit 11,5 Monaten nicht wesentlich länger als die Überlebenszeit von 8 Monaten der Patienten mit unveränderten Tumorparametern unter Behandlung. Diese Beobachtung wurde schon früher mit anderen Chemotherapieformen gemacht und wird auf eine a priori geringere Wachstumstendenz der Tumoren zurückgeführt (Fischer et Mitrou, 1980). Diese Hypothese wird durch die Tatsache untermauert, daß sich unter den Patienten mit mehr als 2-jähriger Überlebenszeit 2 mit unveränderten Tumorparametern nach Therapie befinden.

Inwiefern die relativ schlechten Therapieergebnisse in unserer Studie mit der Dosierung der beiden Medikamente und der zeitlichen Abfolge im Zusammenhang stehen, muß offen bleiben. Die Dosis von Cis-Platin ist als ausreichend anzusehen, da von Gralla et al. (1981) die gleichen Remissionsraten mit hoher und niedriger Platindosierung induziert worden sind. Möglicherweise könnte eine höhere Dosierung von Etoposid oder eine andere Abfolge der Medikamente bessere Therapieergebnisse erzielen.

Die Kombination von Etoposid und Cis-Platin verursachte in unserer Studie leichte objektive Nebenwirkungen, jedoch ausgeprägte subjektive Beschwerden. Es besteht daher ein ungünstiges Verhältnis zwischen subjektiven Nebenwirkungen und objektivem Therapieerfolg. Wir sind deswegen der Meinung, daß die Kombination von Etoposid und Cis-Platin in der von uns

angewandten Form zur Behandlung der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome nicht generell empfohlen werden kann. Bei ausgewählten Patienten, die keine prognostisch ungünstigen Faktoren aufweisen, können allerdings beachtliche Remissionsraten erzielt werden, so daß in diesen Fällen die Kombination VP 16-213 und Cis-Platin möglicherweise eine therapeutische Alternative darstellt.

Zusammenfassung

Die Kombination von VP-16-213, 100 mg/m^2 Tag 1, 3 und 5 und Cis-Platin 90 mg/m^2 Tag 1 wurde bei 46 Patienten zur Behandlung inoperabler nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome eingesetzt.

Die Remissionsrate betrug 22 % (1 komplette und 9 partielle Remissionen). Plattenepithelkarzinome (7 von 26 Patienten, 27 %) und großzellige undifferenzierte Karzinome (3 von 13 Patienten, 23 %) sprachen auf die Therapie an; dagegen wurde bei sieben Patienten mit Adenokarzinom keine Remission induziert.

Die mediane Remissionsdauer betrug 7 Monate (4 - 27+). Die medianen Überlebenszeiten waren für Patienten mit Remission 11,5, für Patienten mit unveränderten Tumorparametern 8,5 und für Patienten mit progredientem Tumor 5 Monate.

Als prognostisch ungünstig erwiesen sich ein Karnofsky-Index unter 80 %, ein Gewichtsverlust von mehr als 10,0 kg in den letzten 3 Monaten vor Therapiebeginn und das Vorliegen einer Atelektase eines Ober- oder Unterlappens. Von 31 Patienten mit einem oder mehr prognostisch ungünstigen Faktoren sprach nur einer auf die Therapie an. Dagegen wurden 9 Remissionen bei den 15 Patienten ohne ungünstige prognostische Faktoren induziert (Remissionsrate 60 %). Tumorausdehnung und Alter beeinflußten generell die Remissionsrate nicht.

Bei relativ geringer objektiver Toxizität waren die therapieinduzierten subjektiven Beschwerden erheblich. Es bestand ein deutliches Mißverhältnis zwischen dem Therapieergebnis und der subjektiven Toxizität.

Literatur

1. Alberto, P.: Remission rates, survival and prognostic factors in combination chemotherapy for bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep 3/4:199, (1973)

2. Alberto, P., Brunner, KW., Martz, G., Obrecht J-P., Sonntag, RW.: Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. Caner 38:2208, (1976)

3. Becker, H., Borst, HG., Brieler, HS. et al.: Ergebnisse der operativen Behandlung des Bronchialkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 101:1553, (1976)

4. Bitran, JD., Desser, RK., DeMeester, T., Shapiro, CM., Billings, A., Rubinstein, L., Evans, R., Colman, M., Rao, Y., Griem, M., Golomb, HM.: Combined modality therapy for stage III MO non-oat cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep 62:327, (1978)

5. Bitran, JD., Desser, RK., DeMeester, Th., Golomb, HM: Cytoxan, Adriamycin, Methotrexate and Procarbazine (CAMP) in the treatment of stage III M_1 non-oat cell bronchogenic carcinoma (NOBC). Proc ASCO 19:322, (1978)

6. Bjornsson, S., Takita, H., Kuberka, N., Preisler, H., Catane, H., Higby, D., Henderson, E.: Combination chemotherapy plus methanol extracted residue of bacillus calmette-Guerin or corynebacterium parvum in stage III lung cancer. Cancer Treat Rep 62:505, (1978)

7. Bodey, GP., Lagakos, SW., Gutierrez, AC., Wilson, HE., Selawry, OS.: Therapy of advanced squamous carcinoma of the lung. Cyclophosphamide versus "COMB". Cancer 39:1026, (1977)

8. Britell, JC., Eagan, RT., Ingle, JN., Creagan, ET., Rubin, J., Frytak, W.: Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) alone followed by adriamycin plus cyclophosphamide at progression versus cis-Dichlorodiammineplatinum (II), adriamycin and cyclophosphamide in combination for adenocarcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 62:1207, (1978)

9. Brunner, KW., Veraguth, P., Obrecht, P., Hünig, R., Martz, G., Horst, W.: Radio- or chemotherapy or combined treatment. Proc ASCO 19:415, (1978)

10. Butler, ThP., MacDonald, JS., Smith, FP., Smith, LF., Woolley, PV., Schein, PhS.: 5-Fluorouracil, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) chemotherapy for adenocarcinoma of the lung. Cancer 43:1183, (1979)

11. Casper, ES., Gralla, RJ., Golbey, RB.: Vindesine (DVA) and cis-Dichlorodiammineplatinum II (DDP) combination chemotherapy in non-small cell lung cancer. Proc ASCO 20:337, (1979)

12. Casper, ES., Gralla, RJ., Kelsen, DP., Cvitkovic, A., Golbey, RB.: Phase II study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the Treatment of non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 63:2107, (1979)

13. Chahinian, A-P., Mandel, EM., Holland, JF., Jaffrey, IS., Teirstein, AS.: MACC (Methotrexate, Adriamycin, Cyclophosphamide and CCNU) in advanced lung cancer. Cancer 43:1590, (1979)

14. Clarysse, A., Kenis, Y., Mathe, G.: Cancer chemotherapy. Recent results in cancer research. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 406, (1976)

15. Cohen, MH., Perevodchikova, NI.: Single agent chemotherapy of lung cancer. In: Muggia, F., Rozencweig, M. (eds) Lung cancer: Progress in therapeutic research. Raven Pre New York, p 343, (1979)

16. Cox, JD., Petrovich, Z., Paig, C., Stanley, K.: Prophylactic cranial irradiation in patients with inoperabl carcinoma of the lung. Preliminary report of a cooperati trial. Cancer 42:1135, (1978)

17. De Jager, R., Libert, P., Michel, J.: Phase II clinical trial with high dose cis-platin in advanced bronchogenic cancer. Cancer Treat Rep 64:1341, (1980)

18. Eagan, RT., Carr, DT., Coles, DT., Rubin, J., Frytak, S. IRCF-159 versus polychemotherapy in non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 60:947, (1976)

19. Eagan, RT., Ingle, JN., Frytak, S., Rubin, J., Kvols, LK Carr, DT., Coles, DT., O'Fallon, JR.: Platinum based polycheomotherapy versus dianhydrogalactitol in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rep 61:1339, (

20. Eagan, RT., Frytak, S., Creagan, ET., Carr, DT.: Dianhydr galactitol (DAG) and Adriamycin (ADR) with and without cis-Platinum (CDDP) in advanced squamous cell lung cancer Proc ASCO 19:395, (1978)

21. Eagan, RT., Ingle, JN., Creagan, ET., Frytak, S., Kvols LK., Rubin, J., McMahon, RT.: VP-16-213 chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of lung. Cancer Treat Rep 62:843, (1978)

22. Eagan, RT.: Recent developments in combination chemotherapy of non-small cell lung cancer. In: Muggia, F., Rozencweig, M. (eds) Lung cancer: Progress in therapeutic research. Raven Press, New York, p 383, (1979)

23. Edmonson, JH. (eds), Lagakos STW.: Combination chemotherpy for metastatic lung cancer. Proc ASCO 15:180, (1974)

24. Edmonson, JH., Lagakos SW., Selawry, OS., Perlia, CP., Bennett, JM., Muggia, FM., Wampler, G., Brodovsky, HS., Horton, J., Colsky, J., Mansour, EG., Creech, R., Stolbach, L., Greenspan, EM., Levitt, M., Israel, L., Ezdinli EZ., Carbone, PP.: Cyclpphosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 60:925, (1976)

25. Edmonson, JH., Lagakos, S., Stolbach, L., Perlia, CP., Bennett, JM., Mansour, EG., Horton, J., Regelson, W., Commings, FJ., Israel, L., Brodsky, I., Shnider, BI., Creech, R., Carbone, PP.: Mechlorethamine plus CCNU in the treatment of inoperable squmous and large cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 60:625, (1976)

26. Estape, J., Milla, A., Agusti, A., Lloret, JS., Palacin, A., Soriano, E.: VP-16-213 (VP 16) and cyclophosphamide in the treatment of primitive lung cell cancer in phase MI. Cancer 43/72, (1979)

27. Fischer, M., Mitrou, P.S.: Ergebnisse der Chemotherapie der inoperablen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome. Internist 21:95, (1980)

28. Gallo, C., Giontra, T., Cassali, A., Rinaldi, M.: Chemotherapy with DDP and VP 16-213 in NSCCL. Therapeutic trial. Proc 13th Intern Cancer Congr, Seattle, Sept. 1982, p 61, Abstr. 335

29. Gralla, RJ., Cvitkovic, E., Golbey, RB.: Cisdichlorodiammineplatinum II (DDP), adriamycin and cyclophosphamide combination chemotherapy in advanced non-small cell bronchogenic carcinoma. Proc ASCO 19:353, (1978)

30. Gralla, RJ., Tan, CTC., Young, CW.: Vindesine: A review of phase II trials. Vindesine International Workshop, Frankfurt/M., July 1978

31. Gralla, RJ., Raphael, GB., Golbey, RB., Young, CW.: cisdichlorodiammineplatinum (II) in non-small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 63:1585, (1979)

32. Gralla, RJ., Casper, ES., Kelsen, DP., Braun, DW., Dukeman, ME., Martini, N., Young, CW and Golbey, RB.: Cisplatin and Vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung: A randomized trial investigating two dosage schedules. Annals of Intern Med 95:414, (1981)

33. Goldhirsch, A., Joss, RA., Cavalli, F., Sonntag, RW., Brunner, KW.: cis-Dichlorodiammineplatinum (II) and VP 16-213 combination chemotherapy for non-small cell lung cancer. Med and Pediatr. Oncology 9:205, (1981)

34. Gropp, C., Havemann, K., Gassel, WD., Hess, F., Prignitz, Schmidt, M., Sodoman, CP.: Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Bronchialcarcinom. Z Krebsforsch 90:301, (1977)

35. Hansen, HH., Muggia, FM., Selawry, OS.: Bone-marrow examination in 100 consecutive patients with bronchogeni carcinoma. Lancet 1:443, (1971)

36. Hansen, HH., Muggia, FM.: Staging of inoperable patients with bronchogenic carcinoma with special reference to bo marrow examination and peritoneoscopy. Cancer 30:1395, (1972)

37. Hansen, HH., Selawry, OS., Simon, R., Carr, DT., van Wyk CE., Tucker, RD., Sealy, R.: Combination chemotherapy of advanced lung cancer. A randomized trial. Cancer 38:220 (1976)

38. Holsti, LR., Mattson, K., Gröhn, P., Niiranen, A.: cis-Platinum plus Vindesine versus VP 16 in the treatment of non-small cell cancer of the lung. III. World Confere on Lung Cancer. Tokyo, May 1982, Abstr. 274

39. Hoogstraten, B., Haas, CD., Haut, A., Talley, RW., Riuki S., Isaacs, BL.: CCNU and Bleomycin in the treatment of cancer. A Southwest Oncology Group Study. Med Pediatr Oncol 1:95, (1975)

40. Hyde, L., Yee, J., Wilson, R., Patno, ME.: Cell type and the natural history of lung cancer. JAMA 193:140, (1965

41. Hyde, L., Wolf, J., McCracken, St., Yesner, R.: Natural course of inoperable lung cancer. Chest 64:309, (1973)

42. Hyde, L., Lowe, WC., Phillips, R., Wolf, J.: Chemothera for squamous cell cancer of the lung. Proc ASCO 18:276, (1977)

43. Israel, L., Depierre, A., Aguilera, J.: 4-drug combinat therapy for 28 far advanced squamous cell bronchial cer nomas. Proc ASCO 19:368, (1978)

44. Issell, BF., Valdivieso, M., Bodey, GP.: Chemotherapy f adenocarcinoma and large cell anaplastic carcinoma of t lung with ftorafur, adriamycin and cis-Dichlorodiammine-platinum (II). Cancer Treat Rep 62:1089, (1978)

45. Joss, R., Goldhirsch, A., Cavalli, F., Weber, W., Kaplan, S., Obrecht, JP., Sonntag, R., Brunner, KW.: Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms mit einer Kombination von cis-Diamminedichloroplatinum (II) und VP 16-213. Schweiz Med Wschr 111:1331, (1981)

46. Joss, R., Alberto, P., Goldhirsch, A., Cavalli, F.: Adriamycin/Mitomycin (A/M) and cis-Platinum/VP 16-213 (DDP/VP) combination chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). III. World Conference on Lung Cancer, Tokyo, May 1982, Abstr. 268

47. Klastersky, J., Nicaise, C., Longeval, JP., Michel, J. and the EORTC Lung Cancer Working Party (Belgium): cis-Platin and Etoposide with or without Vindesine in non-small cell lung cancer. III. World Conference on Lung Cancer, Tokyo, May 1982, Abstr. 277

48. Krauss, S., Tornyos, K., DeSimone, P., Lowenbraun, S., McKewon, J., Salomon, A., Sonoda, T.: cis-Dichlorodiammine-platinum (II) and hexamethylmelamine in the treatment of non-oat cell lung cancer: A pilot study of the Southeastern Cancer Study Group. Cancer Treat Rep 63:391, (1979)

49. Lagakos, SW., Zelen, M.: Statistical considerations in the planning and analysis of inoperable non-small cell lung studies. In: Muggia, F., Rozencweig, M. (eds): Lung cancer. Progress in therapeutic research. Raven Press, New York, p 393, (1979)

50. Lanzotti, VJ., Thomas, DR., Boyle, LE., Smith, TL., Gehan, EA., Samuels, ML.: Survival with inoperable lung cancer. Cancer 39:303, (1977)

51. Livingston, RB., Einhorn, LH, Bodey, GP, Burgess, MA., Freireich, EJ., Gottlieb, JA.: COMB (Cyclophosphamide, oncovin, methyl-CCNU and Bleomycin): A four-drug combination in solid tumors. Cancer 36:327, (1975)

52. Livingston, RB., Heilbrun, L., Lehane, D., Costanzi, JJ., Bottomley, R., Palmer, RL., Stuckey, WJ., Hoogstraten, B.: Comparative trial of combination chemotherapy in extensive aquamous carcinoma of the lung: A southwest Oncology Group Study. Cancer Treat Rep 61:1623, (1977)

53. Longeval, E., De Jager, R., Libert, P., Michel, J., Thiriaux, J., Kenis, Y., Klastersky, J.: Phase II clinical trial of high dose cis-Diammine-Dichloroplatinum (II)-(DDP) with mannitol induced diuresis in advanced bronchogenic carcinoma. Symposium on Progress and Perspectives in Lung Cancer Treatment. Bruxelles. May 1979

54. Margolis, R., Hansen, HH., Muggia, FM., Kanhouwa, S.: Diagnosis of liver metastases in bronchogenic carcinoma. A comparative study of liver scans, function tests and peritoneoscopy with liver biopsy in 111 patient. Cancer 34:1825, (1974)

55. Mitrou, PS., Fischer, M., Weissenfels, I., Diehl, V., Gropp, C., Liesenfeld, A., Schmidt, M., Berdel, WE., Finh U., Graubner, M.: Treatment of inoperable non-small cell bronchogenic carcinoma with Etoposide and cis-Platinum. Cancer Treat Rev 9:139, (1982)

56. Newman, STJ., Hansen, HH.: Frequency, diagnosis and treatment of brain metastases in 247 consecutive patient. with bronchogenic carcinoma. Cancer 33:492, (1974)

57. Petrovich, Z., Mietlowski, W., Chanian, M., Cox, J.: Clinical report on the treatment of locally advanced lun cancer. Cancer 40:72, (1977)

58. Richards, F., Cooper, MR., Muss, HB., White, DR., Spurr, Methyl-CCNU, alone and in combination with vincristine, vincristine nad methotrexate, in advanced bronchogenic c cinoma. Cancer 38:1077, (1976)

59. Ryssel, HJ., Hasler, E., Sonntag, W., Cavalli, F., Marti J., Tschopp, L., Brunner, KW.: VP 16-213 in Kombination mit Endoxan. Methotrexat und Oncovin als Polychemotherap beim Bronchuskarzinom. Schweiz Med Woschenschr 107:912, (1977)

60. Samson, MK., Baker, LH., Fraile, RJ., Izbicki, RM., Vaitkevicius, VK.: Combination chemotherapy with cyclo-phosphamide, vincristine, methyl-CCNU and bleomycin in advanced bronchogenic carcinoma: experience with 106 patients. Cancer Treat Rep 61:59, (1977)

61. Schaerer, R., Sotto, JJ., Wiget, U., Perdrix, A., Bensa, J-C., Ribaud, P.: Chemotherapy of bronchogenic carcinoma by a combination of cyclophosphamide, methotrexate, vin-cristine and bleomycin. Eur J Cancer 13:425, (1977)

62. Selawry, OS.: Monochemotherapy of bronchogenic carcinom with special reference to cell type. Cancer Treat Rep (Part 3) 4:177, (1973)

63. Selawry, OS.: The role of chemotherapy in the treatment of lung cancer. Semin Oncol 1:259, (1974)

64. Selawry, OS., Krant, M., Scotto, J., Kazam, E., Schneid man, M., Olson, K., Shnider, B., Edmonson, J., Holland, Taylor, S.: Methotrexate compared with placebo in lung cancer. Cancer 40:4, (1977)

65. Selawry, OS., Broder, LF., Bagwell, S.: Three drug chemotherapy with 60 % tumor regression rate for bronchogenic adenocarcinoma. Proc ASCO 19:368, (1978)

66. Takita, H., Hollinshead, AC., Bjornsson, S.: Chemotherapy, surgery and immunotherapy of inoperable lung cancer. Proc ASCO 19:319, (1978)

67. Takita, H., Marabella, PC., Edgerton, F., Rizzo, D.: cis-Dichlorodiammineplatinum (II), adriamycin, cyclophosphamide, CCNU and vincristine in non-small cell lung carcinoma: A preliminary report. Cancer Treat Rep 63:29, (1979)

68. Tornyos, K., Faust, H.: Oral high-dose methotrexate with citrovorum factor rescue in metastatic squamous cell carcinoma of the lung. Cancer 41:400, (1978)

69. Valdivieso, M., Burgess, MA., Bodey, GP.: Chemotherapy of extensive lung adenocarcinoma with "FAP": Ftorafur (F), adriamycin (A) and platinum (P). Proc ASCO 19:409, (1978)

70. Vincent, RG., Pickren, JW., Lane, WW., Bross, I., Takita, H., Houten, L., Gutierrez, AC., Rzepka, T.: The changing histopathology of lung cancer. A review of 1682 cases. Cancer 39:1647, (1977)

71. Vogelzang, NJ., Bonomi, PhD., Rossof, AH., Wolter, J.: Cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate and procarbazine (CAMP) treatment of non-oat cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat Rep 62:1595, (1978)

72. Vogl, St., Kaplan, E., Greenwald, E., Greenwald, BH.: Chemotherapy of advances squamous (SCa), adeno- (ACa) and large cell anaplastic (LCa) bronchogenic carcinoma (BCa) with a combination of cis-Diamminedichloroplatinum (P), bleomycin (B), adriamycin (A) and methotrexate (M) - "BAMP". Proc ASCO 20:103, (1979)

73. Wassermann, TH., Comis, RL., Goldsmith, M., Handelsman, H., Penta, JS., Slavik, M., Soper, WT., Carter, SK.: Tabular analysis of the clinical chemotherapy of solid tumors. Cancer Treat Rep (Part 3) 6:399, (1975)

74. Wolf, J., Hyde, L., Phillips, RW., Mietlowski, W.: Recent comparative trials of systemic therapy in non-small cell carcinoma of the lung. In: Muggia, F., Rozenczweig, M., (eds): Lung cancer: Progress in therapeutic research. Raven Press, New York, p 375, (1979)

Abkürzungen

KR	=	komplette Remission
PR	=	partielle Remission
NR	=	ohne Ansprechbarkeit auf die Therapie
PGR	=	Progression
NC	=	no change, unveränderte Tumorparameter
GR	=	großzelliges Karzinom
PL	=	Plattenepithelkarzinom
AD	=	Adenokarzinom
CT	=	Chemotherapie
ITH	=	Immuntherapie
XRT	=	Radiotherapie
PS	=	Performance status
MTX	=	Methotrexat(R)
CTX	=	Cyclophosphamid, Endoxan(R)
PCZ	=	Procarbazin, Natulan(R)
VCR	=	Vincristin(R)
FTF	=	Ftorafur(R)
MMC	=	Mitomycin C, Mitomycin(R)
ADM	=	Doxorubicin, Adriamycin, Adriblastin(R)
DDP	=	Cis-Platinum (Platinol(R), Platinex(R))
BLM	=	Bleomycin(R)
CCNU	=	Belustine(R), CINU(R)
DVA	=	Vindesin, Eldisine(R)
VP-16-213	=	Etoposid, Vepesid(R)
DAG	=	Dianhydrogalactitol
HMM	=	Hexamethylmelamin
VBL	=	Vinblastin, Velbe(R)
MeCCNU	=	Methyl-CCNU
HN2	=	Stickstoff-Lost, Mustargen(R)
5-Fu	=	Fluorouracil(R)
HU	=	Hydroxyurea, Litalir(R)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Inoperables nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
Therapieerfahrungen mit Etoposid und Cis-Platin"

im Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Abteilung für Hämatologie, unter Leitung von Prof. Dr. H. Martin mit Unterstützung durch Prof. Dr. M. Fischer und Prof. Dr. P.S. Mitrou ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Mörfelden-Walldorf, den 12.3.1983

Sigrid Rille

Lebenslauf

Am 2.2.1957 wurde ich in Frankfurt am Main geboren.
Es erfolgte der Besuch der Goetheschule in Mühlheim
am Main (Grundschule) von Ostern 1964 bis Juli 1967.

Anschließend absolvierte ich die Förderstufe der Friedrich-
Ebert-Schule in Mühlheim (Herbst 1967 bis Sommer 1969) und
daraufhin das Gymnasium der Friedrich-Ebert-Schule in Mühl-
heim vom Herbst 1969 bis zum Erwerb der allgemeinen Hoch-
schulreife im Juni 1976.

Im Oktober 1976 erfolgte die Immatrikulation an der
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
im Fach Zahnmedizin, wo auch am 8.1.1982 mein Studium durch
das Staatsexamen erfolgreich abgeschlossen wurde.

Mörfelden-Walldorf, den 12.3.1983

Sigrid Ritter